Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge VARIVAX sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for VARIVAX.

VARIVAX®
Levende vaccine mod skoldkoppervirus
Suspension til intramuskulær eller subkutan injektion
Førstegangsgodkendelse i USA: 1995

------------------------------SENESTE VÆRRE ÆNDRINGER--------------------------- Dosering og administration

Dosis og tidsplan (2.1)---02/2023
Rekonstitutionsvejledning (2.2) ---08/2023
Administration (2.3)- ...02/2023

-----------------------------INDIKATIONER OG BRUG------------------------------- VARIVAX er en vaccine indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af skoldkopper hos personer på 12 måneder og derover. (1)

----------------------- DOSERING OG ADMINISTRATION ----------------------- Kun til intramuskulær eller subkutan injektion. (2.1, 2.3)

En enkelt dosis er cirka 0,5 ml.

Børn (12 måneder til 12 år)

- Den første dosis gives i alderen 12 til 15 måneder. (2.1)
- Den anden dosis gives i alderen 4 til 6 år. (2.1)
- Der bør være et minimumsinterval på 3 måneder mellem doser. (2.1)

Unge (ÿ13 år) og voksne

- Der administreres to doser med et minimumsinterval på 4 uger. (2.1)

-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER ---------------------- Injektionsvæske, suspension (ca. 0,5 ml dosis) leveres som en frysetørret vaccine, der skal rekonstitueres ved hjælp af den medfølgende sterile fortyndingsvæske. (2,2, 3, 16)

---------------------------------KONTRAINDIKATIONER-------------------------------- • Tidligere alvorlig allergisk reaktion over for et af indholdsstofferne i vaccinen (inklusive neomycin og gelatine) eller til en tidligere dosis af skoldkoppevaccinen. (4.1)

- Immundæmpning. (4.2)
- Moderat eller svær febersygdom. (4.3)
- Aktiv ubehandlet tuberkulose. (4,4) • Graviditet. (4,5, 8,1, 17)

----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER----------------------

- Evaluer personers immunkompetence inden administration af VARIVAX, hvis der er en familiehistorie med medfødt eller arvelig immundefekt. (5.1) • Undgå tæt kontakt med højrisikopersoner, der er modtagelige for skoldkopper, på grund af mulig overførsel af skoldkoppevaccinevirus. (5.3) • Immunglobuliner (IG) og andre blodprodukter bør ikke indgives givet samtidig med VARIVAX. (5,4, 7,2)
- Undgå brug af salicylater i 6 uger efter administration af VARIVAX til børn og unge. (5,5, 7,1)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------ • Hyppigt rapporterede (ÿ10%) bivirkninger hos børn i alderen 1 til 12 år omfatter:

- o feber ÿ102,0°F (38,9°C) oral: 14,7%
- o klager på injektionsstedet: 19,3 % (6,1)

- Hyppigt rapporterede (ÿ10%) bivirkninger hos unge og Voksne i alderen 13 år og derover inkluderer:
  - o feber ÿ100,0°F (37,8°C) oral: 10,2%
  - o klager på injektionsstedet: 24,4 % (6,1)
- Andre rapporterede bivirkninger i alle aldersgrupper omfatter:
  - o varicellalignende udslæt (på injektionsstedet)
  - o varicellalignende udslæt (generaliseret) (6.1)

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Merck Sharp & Dohme LLC på 1-877-888-4231 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov .

---------------------------------LÆGEMIDDELINTERAKTIONER---------------------------------- • Reyes syndrom er blevet rapporteret hos børn og unge efter brug af salicylater under vildtype-varicellainfektion. (5,5, 7,1)

- Administration af immunglobuliner og andre blodprodukter samtidig med VARIVAX-vaccinen kan påvirke det forventede immunrespons. (5,4, 7,2)
- VARIVAX-vaccination kan resultere i en midlertidig nedsættelse af hudens følsomhed over for renset proteinderivat (PPD-tuberkulin). (7.3)

----------------------- BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER ----------------------- Graviditet: Må ikke gives til gravide kvinder.

Graviditet bør undgås i 3 måneder efter vaccination med VARIVAX. (4,5, 8,1, 17)

Se 17 for PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION og FDA-godkendt patientmærkning.

Revideret: 08/2023

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 Dosis og tidsplan
2.2 Instruktioner til rekonstituering
2.3 Administration
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
4.1 Alvorlig allergisk reaktion
4.2 Immunsuppression
4.3 Moderat eller svær febersygdom
4.4 Aktiv ubehandlet tuberkulose
4.5 Graviditet
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Familiehistorie med immundefekt
5.2 Anvendelse hos HIV-smittede personer
5.3 Risiko for overførsel af vaccinevirus
5.4 Immunglobuliner og transfusioner
5.5 Salicylatbehandling
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Salicylater
7.2 Immunglobuliner og transfusioner
7.3 Tuberkulin hudtest
7.4 Brug sammen med andre vacciner
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme 12.2 Farmakodynamik
12.6 Beskyttelsens varighed
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Klinisk effekt
14.2 Immunogenicitet
14.3 Vedvarende immunrespons
14.4 Studier med andre vacciner
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

VARIVAX er en vaccine indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af skoldkopper hos personer 12 år måneder gamle og ældre.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til intramuskulær eller subkutan administration

2.1 Dosis og tidsplan

En enkelt dosis VARIVAX er cirka 0,5 ml.

Børn (12 måneder til 12 år)

Den første dosis gives i alderen 12 til 15 måneder, men kan gives når som helst indtil 12-årsalderen.

Den anden dosis gives i alderen 4 til 6 år. Der skal gå mindst 3 måneder mellem en dosis af skoldkoppeholdig vaccine og VARIVAX.

Der skal gå mindst 1 måned mellem en dosis mæslingeholdig vaccine og en dosis VARIVAX hvis vaccinerne ikke gives samtidigt *[se Kliniske studier (14.1)].*

Unge (ÿ13 år) og voksne

To doser VARIVAX administreres med mindst 4 ugers interval *[se Kliniske studier (14.1)].*

2.2 Instruktioner til rekonstituering

Den sterile fortyndingsvæske til VARIVAX leveres enten i et hætteglas eller en præfyldt sprøjte.

Sterilt hætteglas med fortyndingsmiddel

Brug en steril sprøjte fri for konserveringsmidler, antiseptiske midler og rengøringsmidler til hver rekonstituering og injektion af VARIVAX, da disse stoffer kan inaktivere vaccinevirusset. Ved rekonstituering af vaccinen skal du bruge det sterile hætteglas med fortyndingsmiddel, der følger med VARIVAX. Det sterile fortyndingsmiddel indeholder ikke konserveringsmidler eller andre antivirale stoffer, der kan inaktivere vaccinevirusset.

For at rekonstituere vaccinen skal hele den medfølgende sterile diluent trækkes ud af hætteglasset og langsomt injiceres i hætteglasset med den frysetørrede vaccine. Ryst forsigtigt for at opløse den fuldstændigt. Kassér vaccinen, hvis den frysetørrede vaccine ikke kan opløses.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Inspicer vaccinen visuelt før og efter rekonstituering inden administration. Før rekonstituering er den frysetørrede vaccine en hvid, kompakt krystallinsk prop. VARIVAX er, når den er rekonstitueret, en klar, farveløs til lysegul væske. Brug ikke

rekonstitueret vaccine, hvis der er partikler til stede, eller hvis den virker misfarvet.

Træk og administrer hele volumen af den rekonstituerede vaccine.

Administrer VARIVAX umiddelbart efter rekonstituering. Kassér, hvis den rekonstituerede vaccine ikke bruges inden for 30 minutter.

Frys ikke den rekonstituerede vaccine.

VARIVAX må ikke kombineres med andre vacciner ved rekonstitution eller blanding.

Steril fortyndingssprøjte med præfyldt væske

Til rekonstituering skal du bruge den sterile fortyndingssprøjte, der følger med vaccinen, da den ikke indeholder konserveringsmidler eller andre antivirale stoffer, som kan inaktivere vaccinevirusset.

Sæt en nål på den fyldte sprøjte.

Rekonstituer vaccinen ved langsomt at injicere hele den sterile diluent fra den fyldte sprøjte i hætteglasset med den frysetørrede vaccine. Ryst forsigtigt for at opløse den fuldstændigt. Kassér vaccinen, hvis den frysetørrede vaccine ikke kan opløses.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Inspicer vaccinen visuelt før og efter rekonstituering inden administration. Før rekonstituering er den frysetørrede vaccine en hvid, kompakt krystallinsk prop. VARIVAX er, når den er rekonstitueret, en klar, farveløs til lysegul væske. Brug ikke den rekonstituerede vaccine, hvis der er partikler til stede, eller hvis den virker misfarvet.

Træk og administrer hele volumen af den rekonstituerede vaccine.

Administrer VARIVAX umiddelbart efter rekonstituering. Kassér, hvis den rekonstituerede vaccine ikke bruges inden for 30 minutter.

Machine Translated by Google

Frys ikke den rekonstituerede vaccine.

VARIVAX må ikke kombineres med andre vacciner ved rekonstitution eller blanding.

2.3 Administration

Injicér vaccinen intramuskulært eller subkutant.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

VARIVAX er en injektionsvæske, der leveres som et enkeltdosis hætteglas med frysetørret vaccine, som skal rekonstitueres ved hjælp af den medfølgende sterile fortyndingsvæske *[se Dosering og administration (2.2) og Levering/ Opbevaring og håndtering (16)].* En enkeltdosis efter rekonstituering er cirka 0,5 ml.

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Alvorlig allergisk reaktion

VARIVAX må ikke gives til personer med en historie med anafylaktisk eller alvorlig allergisk reaktion på nogen af vaccinens komponenter (inklusive neomycin og gelatine) eller på en tidligere dosis af en skoldkoppeholdig vaccine.

4.2 Immunsuppression

Giv ikke VARIVAX til personer, der har immundefekter eller immunsupprimerede immunforsvar på grund af sygdom eller medicinsk behandling.

Dissemineret skoldkopper og omfattende vaccinerelateret udslæt er blevet rapporteret hos personer, der er immunsupprimerede eller immundefekte, som utilsigtet blev vaccineret med en skoldkoppeholdig vaccine.

4.3 Moderat eller svær febersygdom

Giv ikke VARIVAX til personer med aktiv febersygdom med feber >38,5 °C (101,3 °F).

4.4 Aktiv ubehandlet tuberkulose

Giv ikke VARIVAX til personer med aktiv, ubehandlet tuberkulose (TB).

4.5 Graviditet

Giv ikke VARIVAX til personer, der er gravide eller planlægger at blive gravide inden for de næste 3 måneder. Vildtype-varicella er kendt for at forårsage fosterskader *[se Anvendelse i specifikke populationer (8.1) og Patientvejledning (17)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Familiehistorie med immundefekt

Vaccination bør udskydes hos personer med en familiehistorie med medfødt eller arvelig immundefekt, indtil individets immunstatus er blevet evalueret, og individet er fundet at være immunkompetent.

5.2 Anvendelse hos HIV-smittede personer

Det Rådgivende Udvalg for Vaccinationspraksis (ACIP) har anbefalinger om brugen af skoldkoppevaccine til HIV-smittede personer.

5.3 Risiko for overførsel af vaccinevirus

Erfaringer efter markedsføring tyder på, at overførsel af skoldkoppevaccinevirus (Oka/Merck), der resulterer i skoldkoppeinfektion, inklusive dissemineret sygdom, kan forekomme mellem vaccinemodtagere (som udvikler eller ikke udvikler et skoldkoppelignende udslæt) og kontakter, der er modtagelige for skoldkopper, herunder raske såvel som højrisikopersoner.

På grund af bekymring for overførsel af vaccinevirus bør vaccinerede forsøge at undgå tæt kontakt med modtagelige højrisikopersoner i op til seks uger efter vaccination med VARIVAX, når det er muligt. Modtagelige højrisikopersoner omfatter:

- Immunkompromitterede personer;
- Gravide kvinder uden dokumenteret historie med skoldkopper eller laboratoriebevis for tidligere infektion;
- Nyfødte spædbørn af mødre uden dokumenteret historie med skoldkopper eller laboratoriebevis for tidligere infektion og alle nyfødte spædbørn født i <28 ugers graviditet uanset moderens immunitet mod skoldkopper.

Machine Translated by Google

5.4 Immunglobuliner og transfusioner

Immunglobuliner (IG) og andre blodprodukter bør ikke gives samtidig med VARIVAX *[se Lægemiddelinteraktioner (7.2)].* Disse produkter kan indeholde antistoffer, der interfererer med vaccinevirusreplikation og mindsker det forventede immunrespons.

ACIP har specifikke anbefalinger for intervaller mellem administration af antistofholdige produkter og levende virusvacciner.

5.5 Salicylatbehandling

Undgå brug af salicylater (aspirin) eller salicylatholdige produkter hos børn og unge i alderen 12 måneder til 17 år i seks uger efter vaccination med VARIVAX på grund af sammenhængen mellem Reyes syndrom og salicylatbehandling og vildtype-varicellainfektion *[se Lægemiddelinteraktioner (7.1)].*

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i klinisk praksis. Vaccinerelaterede bivirkninger rapporteret under kliniske forsøg blev af undersøgelseslederne vurderet til at være muligvis, sandsynligvis eller definitivt vaccinerelaterede og er opsummeret nedenfor.

I kliniske forsøg {1-8} blev VARIVAX administreret subkutant til over 11.000 raske børn, unge og voksne.

I et **dobbeltblindet,** placebokontrolleret studie blandt 914 raske børn og unge, som serologisk blev bekræftet som modtagelige for skoldkopper, var de eneste bivirkninger, der forekom med en signifikant (p < 0,05) højere forekomst hos vaccinemodtagere end hos placebomodtagere, smerter og rødme på injektionsstedet {1}.

Børn i alderen 1 til 12 år

Enkeltdosisregime hos børn

I kliniske forsøg med raske børn, der blev overvåget i op til 42 dage efter en enkelt dosis VARIVAX, Hyppigheden af feber, klager på injektionsstedet eller udslæt blev rapporteret som vist i tabel 1:

Tabel 1: Feber, lokale reaktioner og udslæt (%) hos børn i alderen 1 til 12 år i alderen 0 til 42 Dage efter modtagelse af en enkelt dosis VARIVAX

Reaktion	N	% Oplevelse Reaktion	Peak Forekomst Under Dage efter vaccination
Feber ÿ102,0°F (38,9°C) Oral	8824	14,7%	0 til 42
Klager på injektionsstedet (smerter/ømhed, hævelse og/eller erytem, udslæt, kløe, hæmatom, induration, stivhed)	8913	19,3%	0 til 2
Varicellalignende udslæt (injektionssted)	8913	3,4%	8 til 19
Median antal læsioner		2	
Varicella-lignende udslæt (generaliseret)	8913	3,8%	5 til 26
Median antal læsioner		5	

Derudover er bivirkninger, der forekommer med en rate på ÿ1%, anført i faldende rækkefølge efter hyppighed: øvre luftvejssygdom, hoste, irritabilitet, træthed, søvnforstyrrelser, diarré, appetitløshed, opkastning, mellemørebetændelse, hovedpine, utilpashed, mavesmerter, andet udslæt, kvalme, kulderystelser, lymfadenopati, muskelsmerter, nedre luftvejssygdomme, allergiske reaktioner (herunder allergisk udslæt, nældefeber), stiv nakke, ledsmerter, kløe.

Lungebetændelse er sjældent rapporteret (<1%) hos børn vaccineret med VARIVAX.
Feberkramper er forekommet med en rate på <0,1% hos børn vaccineret med VARIVAX.

Den kliniske sikkerhed af køleskabsstabil VARIVAX (n=635) blev sammenlignet med den godkendte frosne formulering af VARIVAX (n=323) i 42 dage efter vaccination hos amerikanske børn i alderen 12 til 23 måneder. Sikkerhedsprofilerne var sammenlignelige for de to forskellige formuleringer. Smerter/ømhed/ømhed (24,8 til 28,9%) og erytem (18,4 til 21,0%) var de hyppigst rapporterede lokale reaktioner. De hyppigst forekommende

Machine Translated by Google

Systemiske bivirkninger (rapporteret af ÿ10 % af forsøgspersonerne i en eller flere behandlingsgrupper, uanset årsagssammenhæng med vaccination) var: feber ÿ102,0 °F, oral ækvivalent (27,0 til 29,2 %), øvre luftvejsinfektion (26,9 til 29,7 %), otitis media (12,0 til 14,1 %), hoste (11,0 til 15,1 %), rhinoré (8,7 til 10,6 %) og irritabilitet (6,5 til 11,9 %). Seks forsøgspersoner rapporterede alvorlige bivirkninger.

To-dosisregime hos børn

Ni hundrede og enogfirs (981) forsøgspersoner i et klinisk forsøg modtog 2 doser VARIVAX med 3 måneders mellemrum og blev aktivt fulgt i 42 dage efter hver dosis. 2-dosis-regimet med skoldkoppevaccine havde en sikkerhedsprofil, der var sammenlignelig med 1-dosis-regimet. Den samlede forekomst af kliniske klager på injektionsstedet (primært erytem og hævelse) observeret i de første 4 dage efter vaccination var 25,4 % efter dosis 2 og 21,7 % efter dosis 1, hvorimod den samlede forekomst af systemiske kliniske klager i den 42-dages opfølgningsperiode var lavere efter dosis 2 (66,3 %) end efter dosis 1 (85,8 %).

Unge (13 år og ældre) og voksne

I kliniske forsøg med raske unge og voksne, hvoraf størstedelen fik to doser VARIVAX og blev overvåget i op til 42 dage efter enhver dosis, er hyppigheden af feber, klager på injektionsstedet eller udslæt vist i tabel 2.

Tabel 2: Feber, lokale reaktioner og udslæt (%) hos unge og voksne 0 til 42 dage efter modtagelse af VARIVAX

Reaktion	N	% indlæg Dosis 1	Højeste forekomst i Dage efter vaccination	N	% indlæg Dosis 2	Højeste forekomst i Dage efter vaccination
Feber ÿ100,0°F (37,8°C) Oral	1584	10,2%	14 til 27	956	9,5%	0 til 42
Klager på injektionsstedet (ømhed, erytem, hævelse, udslæt, kløe, pyreksi, hæmatom, induration, følelsesløshed)	1606	24,4%	0 til 2	955	32,5%	0 til 2
Varicellalignende udslæt (injektionssted)	1606	3,1%	6 til 20	955	1%	0 til 6
Median antal læsioner					2	
Varicella-lignende udslæt (generaliseret)	1606	2 5,5%	7 til 21	955	0,9%	0 til 23
Median antal læsioner		5			5,5	

Derudover er bivirkninger rapporteret med en rate på ÿ1% anført i faldende rækkefølge efter hyppighed: øvre luftvejssygdom, hovedpine, træthed, hoste, muskelsmerter, søvnforstyrrelser, kvalme, utilpashed, diarré, stiv nakke, irritabilitet, lymfadenopati, kulderystelser, mavesmerter, appetitløshed, ledsmerter, mellemørebetændelse, kløe, opkastning, andre udslæt, sygdomme i de nedre luftveje, allergiske reaktioner (herunder allergisk udslæt, nældefeber).

I et randomiseret, åbent klinisk forsøg (NCT00432523), udført i Frankrig og Tyskland, modtog 752 børn i alderen 12 måneder til 18 måneder MMR II administreret samtidigt med VARIVAX på et separat sted, enten intramuskulært (n=374) eller subkutant (n=378). I den samlede population var 55,3% mænd, og medianalderen var 13,2 måneder. Lokale og systemiske bivirkninger blev registreret af forældre eller værger ved hjælp af standardiserede dagbogskort. Lokale bivirkninger blev registreret i 4 dage efter vaccination, og systemiske bivirkninger blev registreret i 42 dage efter vaccination. I tilfælde af at en deltager oplevede udslæt eller en fåresygelignende sygdom, blev forældre og/eller værger instrueret i at kontakte investigator for en undersøgelse så hurtigt som muligt og senest 72 timer efter symptomernes debut. Arten af ethvert udslæt blev karakteriseret af hovedinvestigatoren som enten mæslingelignende, røde hundelignende, skoldkoppelignende eller "andet". Studieforskerne gennemgik dagbogskortet med deltageren eller deltagerens værge 42 dage efter vaccinationen for at sikre overensstemmelse med protokoldefinitionerne. Tabel 3 nedenfor viser hyppigheden af anmodede bivirkninger baseret på studieforskernes endelige vurdering.

Tabel 3: Andel af deltagere, der rapporterer ønskede bivirkninger efter vaccination med VARIVAX Samtidig administration med MMR II, intramuskulært eller subkutant

	Intramuskulær N=374 %	Subkutan N=376 %
Udpegede lokale reaktioner på Varivax injektionssted (dag 0 til 4)*		
Erytem†	8,8	16,8
Mild	8,0	12,8
Moderat	0,5	3,7

Machine Translated by Google

Alvorlig		0
smerte i	0	0,3
savnet‡	0,3	8,5
Mild	7,0	7.2
Moderat	4,8	1.3
Alvorlig		0
Hævelse†	2,1	4.8
Mild	0	3,5
Moderat	3,2	0,5
Alvorlig		0
Manglende	1,6 1,1 0 0,5	0,8
Udløste systemiske reaktioner (dag 0 til 42)		
Mæslingelignende udslæt (dag 0 til 42)§	2,9	2.7
Røde hundelignende udslæt (dag 0 til	2,7	2.7
42)§ Varicellalignende udslæt (dag 0 til	0,5	3.2
42)§ Fåresygelignende sygdom (dag 0 til 42)		0,3
Feber (temperatur ÿ38,0°C) (dag 0 til 42)¶,# 38,0-38,5°C	0	66,8
>38,5-39,0°C	66,5	22.2
>39,0-39,5°C	20,4	16,6
>39,5-40,0°C	17,4	13.4
>40,0°CN=samlet	14,2	11.0
antal	11,8 2,7	3.7

deltagere i gruppen

* I overvågningsperioden efter vaccinationen (0-42 dage) oplevede otte deltagere et skoldkoppelignende udslæt på injektionsstedet for VARIVAX. Alle blev rapporteret i den subkutane gruppe.

† Intensitet af reaktion på injektionsstedet: mild eller ÿ2,5 cm; moderat eller >2,5 til ÿ5,0 cm; alvorlig eller >5,0 cm. ‡

Smerteintensitet: mild: bevidsthed om symptomet, men let tolereret; moderat: opfører sig definitivt, som om noget er galt; svær: ekstremt bekymret eller ude af stand til at udføre sædvanlige aktiviteter.

§ Der blev ikke udført test for at skelne mellem udslæt forårsaget af vildtype- eller vaccinevirus. Rapporter om mæslinge-, røde hunde- og skoldkoppelignende udslæt omfattede 3 rapporter om mæslinger, 1 rapport om røde hunde og 1 rapport om skoldkopper, alle med debut inden for 15 dage efter vaccination.

¶ Procentdelen af feber er defineret inden for den population, der havde gyldige temperaturmålinger. Én deltager i IM-gruppen og to deltagere i SC-gruppen havde ikke temperaturmålinger og blev ekskluderet fra nævneren; hvilket resulterer i henholdsvis N=373 og N=374.

I IM-gruppen blev 92,3 % af febertilfældene dokumenteret ved hjælp af rektal måling, og 7,7 % af febertilfældene blev kun dokumenteret ved hjælp af axillær måling. I SC-gruppen blev 89,6 % af febertilfældene dokumenteret ved hjælp af rektal måling, og 10,4 % af febertilfældene blev kun dokumenteret ved hjælp af axillær måling.

Uopfordrede bivirkninger, der forekom inden for 42 dage efter vaccination, blev registreret ved hjælp af dagbogskort suppleret med en medicinsk gennemgang. Data om uopfordrede bivirkninger blev transskriberet til studiedatabasen under et besøg på stedet på dag 42. Forekomsten og typerne af rapporterede bivirkninger på tværs af grupperne var ensartede og omfattede almindelige kliniske hændelser, der ofte rapporteres i de evaluerede populationer. Alvorlige bivirkninger forekom med en rater på henholdsvis 0,3 % og 1 % i den intramuskulære og subkutane gruppe. Ét tilfælde af mellemørebetændelse af moderat intensitet forekom hos en deltager i den subkutane gruppe og blev betragtet som relateret til vaccinationen.

Herpes zoster

I alt er 9454 raske børn (12 måneder til 12 år) og 1648 unge og voksne (13 år og derover) blevet vaccineret med VARIVAX i kliniske forsøg. Otte tilfælde af herpes zoster er blevet rapporteret hos børn i løbet af 42.556 personårs opfølgning i kliniske forsøg, hvilket resulterer i en beregnet incidens på mindst 18,8 tilfælde pr. 100.000 personår. Fuldstændigheden af denne rapportering er ikke blevet fastslået. Ét tilfælde af herpes zoster er blevet rapporteret i aldersgruppen unge og voksne i løbet af 5410 personårs opfølgning i kliniske forsøg, hvilket resulterer i en beregnet incidens på 18,5 tilfælde pr. 100.000 personår. Alle 9 tilfælde var milde og uden følgevirkninger. To kulturer (et barn og en voksen) opnået fra vesikler var positive for vildtype VZV, hvilket bekræftet ved restriktionsendonukleaseanalyse {11}. Den langsigtede effekt af VARIVAX på forekomsten af herpes zoster, især hos de vaccinerede, der er blevet eksponeret for vildtype-varicella, er på nuværende tidspunkt ukendt.

Hos børn synes den rapporterede forekomst af herpes zoster hos vaccinerede ikke at overstige den tidligere fastslåede forekomst i et populationsbaseret studie af raske børn, der havde oplevet vildtype-varicella {12}.
Forekomsten af herpes zoster hos voksne, der har haft vildtype-varicellainfektion, er højere end hos børn.

Machine Translated by Google

6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende bivirkninger er blevet identificeret under brug af VARIVAX efter godkendelse. Da hændelserne rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccineeksponering.

Kroppen som helhed

Anafylaksi (inklusive anafylaktisk shock) og relaterede fænomener såsom angioneurotisk ødem, ansigtsproblemer ødem og perifert ødem.

Øjenlidelser

Nekrotiserende retinitis (hos immunkompromitterede personer).

Hemisk og lymfatisk system

Aplastisk anæmi; trombocytopeni (inklusive idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP)).

Infektioner og angreb

Varicella (vaccinestamme).

Nervøs/ psykiatrisk

Encephalitis; cerebrovaskulær hændelse; transversal myelit; Guillain-Barré syndrom; Bells parese; ataksi; ikke-febrile anfald; aseptisk meningitis; meningitis; svimmelhed; paræstesi; synkope.

Tilfælde af encefalitis eller meningitis forårsaget af vaccinestammen varicellavirus er blevet rapporteret hos immunkompromitterede og immunkompetente personer, der tidligere er blevet vaccineret med VARIVAX måneder til år efter vaccination. Rapporterede tilfælde var ofte forbundet med forudgående eller samtidig herpes zoster-udslæt.

Åndedrætsorganer

Faryngitis; lungebetændelse/pneumonitis.

Hud

Stevens-Johnsons syndrom; erythema multiforme; Henoch-Schönleins purpura; sekundære bakterielle infektioner i hud og blødt væv, herunder impetigo og cellulitis; vildtype- eller vaccinestamme herpes zoster.

Herpes zoster

Vaccinevirussen (Oka/Merck-stammen) i VARIVAX kan forårsage latenstid for varicella zoster virus hos immunkompetente individer, med potentiale for senere udvikling af herpes zoster.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Salicylater

Der er ikke observeret tilfælde af Reyes syndrom efter vaccination med VARIVAX. Vaccinerede personer bør undgå brug af salicylater i 6 uger efter vaccination med VARIVAX, da Reyes syndrom er blevet rapporteret efter brug af salicylater under vildtype-varicellainfektion *[se Advarsler og forholdsregler (5.5)].*

7.2 Immunglobuliner og transfusioner

Administration af immunglobuliner og andre blodprodukter samtidig med VARIVAX kan påvirke det forventede immunrespons *[se Advarsler og forholdsregler (5.4)]* {9}. ACIP har specifikke anbefalinger for intervaller mellem administration af antistofholdige produkter og levende virusvacciner.

7.3 Tuberkulin hudtest

Tuberkulin-hudtest med tuberkulinrenset proteinderivat (PPD) kan udføres før administration af VARIVAX eller samme dag eller mindst 4 uger efter vaccination med VARIVAX, da andre levende virusvacciner kan forårsage en midlertidig nedsættelse af tuberkulin-hudtestfølsomheden, hvilket kan føre til falsk negative resultater.

7.4 Brug sammen med andre vacciner

VARIVAX kan administreres samtidig med andre levende virusvacciner. Hvis det ikke gives samtidig, skal der gå mindst 1 måned mellem en dosis af en levende, svækket mæslingevirusholdig vaccine og en dosis VARIVAX. Hos børn op til 12 år skal der gå mindst 3 måneder mellem administration af 2 doser af en levende, svækket skoldkoppevirusholdig vaccine. For unge og voksne kan der gå 1 måned mellem 2 doser VARIVAX *[se Dosering og administration (2.1)].*

VARIVAX kan administreres samtidig med MMR II (levende vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde-virus), *Haemophilus influenzae* type b-konjugat (meningokokproteinkonjugat) og hepatitis B (rekombinant). Derudover kan VARIVAX administreres samtidig med inaktiverede difteri-tetanus- og acellulære kighostevacciner *[se Kliniske studier (14.4)].*

Machine Translated by Google

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Risikooversigt

VARIVAX er kontraindiceret til brug hos gravide kvinder, da vaccinen indeholder levende, svækket skoldkoppevirus, og det er kendt, at vildtype-skodkoppevirus, hvis det er erhvervet under graviditet, kan forårsage medfødt skoldkoppesyndrom *[se Kontraindikationer (4.5) og Patientvejledning (17)].* Der blev ikke observeret nogen øget risiko for spontan abort, større fødselsdefekt eller medfødt skoldkoppesyndrom i et graviditetsregister, der overvågede resultater efter utilsigtet brug. Der er ingen relevante dyredata.

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Menneskelige data

Et register over graviditetseksponering blev vedligeholdt fra 1995 til 2013 for at overvåge graviditets- og fosterudfald efter utilsigtet administration af VARIVAX. Registret inkluderede prospektivt 1522 kvinder, der fik en dosis VARIVAX under graviditet eller inden for tre måneder før undfangelsen.

Efter at have ekskluderet planlagte aborter (n=60), graviditeter uden for livmoderen (n=1) og graviditeter, der ikke blev fulgt op (n=556), var der 905 graviditeter med kendte udfald. Ud af disse 905 graviditeter var 271 (30%) hos kvinder, der var blevet vaccineret inden for de tre måneder før undfangelsen. Abort blev rapporteret i 10% af graviditeterne (95/905), og større fødselsdefekter blev rapporteret for 2,6% af levendefødte spædbørn (21/819). Disse rater af vurderede udfald var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater. Ingen af de kvinder, der fik VARIVAX-vaccinen, fødte spædbørn med abnormaliteter, der var forenelige med medfødt varicellasyndrom.

8.2 Amning

Risikooversigt

Det vides ikke, om skoldkoppevaccinevirus udskilles i modermælk. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for VARIVAX og eventuelle bivirkninger på det ammede barn fra VARIVAX eller fra den underliggende moderens tilstand.

For forebyggende vacciner er den underliggende moderens tilstand modtagelighed for sygdom, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

Der er ingen kliniske data tilgængelige om VARIVAX' sikkerhed eller effekt hos børn under 12 måneder.

8.5 Geriatrisk brug

Kliniske studier af VARIVAX inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal seronegative forsøgspersoner i alderen 65 år og derover til at afgøre, om de reagerer anderledes end yngre forsøgspersoner.

11 BESKRIVELSE

VARIVAX [Levende Varicellavirusvaccine] er et præparat af Oka/Merck-stammen af levende, svækket varicellavirus. Virusset blev oprindeligt udvundet fra et barn med vildtype-varicella, derefter introduceret i humane embryonale lungecellekulturer, tilpasset og formeret i embryonale marsvincellekulturer og endelig formeret i humane diploide cellekulturer (WI-38). Yderligere passage af virusset til varicellavaccine blev udført på Research Laboratories of Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA i humane diploide cellekulturer (MRC-5), der var fri for utilsigtede agenser. Denne levende, svækkede varicellavaccine er et frysetørret præparat indeholdende sukrose, fosfat, glutamat, forarbejdet gelatine og urinstof som stabilisatorer.

Køleskabsstabil VARIVAX er, når den rekonstitueres som anvist, et sterilt præparat til intramuskulær eller subkutan injektion. Hver dosis på ca. 0,5 ml indeholder mindst 1350 plakdannende enheder (PFU) Oka/Merck varicellavirus, når den rekonstitueres og opbevares ved stuetemperatur i maksimalt 30 minutter. Hver dosis på ca. 0,5 ml indeholder også ca. 17 mg sukrose, 8,3 mg hydrolyseret gelatine, 3,5 mg urinstof, 2,1 mg natriumchlorid, 0,33 mg mononatrium-L-glutamat, 0,30 mg dinatriumphosphat, 53 mcg mononatriumphosphat og 53 mcg kaliumchlorid. Produktet indeholder også restkomponenter af MRC-5-celler, herunder DNA og protein, samt spormængder af neomycin og bovint kalveserum fra MRC-5-dyrkningsmedier. Produktet indeholder ingen konserveringsmidler.

Machine Translated by Google

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

VARIVAX inducerer både cellemedierede og humorale immunresponser mod varicella-zoster-virus. De relative bidrag fra humoral immunitet og cellemedieret immunitet til beskyttelse mod varicella er ukendte.

12.2 Farmakodynamik

Smitte

I det placebokontrollerede effektforsøg blev transmission af vaccinevirus vurderet i husholdninger (i løbet af den 8 uger lange periode efter vaccination) hos 416 modtagelige placebomodtagere, som var husstandskontakter til 445 vaccinemodtagere. Ud af de 416 placebomodtagere udviklede tre skoldkopper og serokonverterede, ni rapporterede et skoldkoppelignende udslæt og serokonverterede ikke, og seks havde intet udslæt, men serokonverterede. Hvis der forekom transmission af vaccinevirus, skete det med en meget lav rate og muligvis uden genkendelig klinisk sygdom hos kontakter. Disse tilfælde kan enten repræsentere vildtype-skoldkopper fra kontakter i lokalsamfundet eller en lav forekomst af transmission af vaccinevirus fra vaccinerede kontakter.

Erfaringer efter markedsføring tyder på, at overførsel af skoldkoppevaccinevirus (Oka/Merck), der resulterer i skoldkoppeinfektion, inklusive dissemineret sygdom, sjældent kan forekomme mellem vaccinemodtagere (som udvikler eller ikke udvikler et skoldkoppelignende udslæt) og kontakter, der er modtagelige for skoldkopper, herunder raske såvel som højrisikopersoner *[se Advarsler og forholdsregler (5.3)]* {1,10}.

12.6 Beskyttelsens varighed

Beskyttelsesvarigheden af VARIVAX er ukendt; langtidsstudier af effekt har dog vist fortsat beskyttelse i op til 10 år efter vaccination *[se kliniske studier (14.1)]* {13}. En stigning i antistofniveauer er blevet observeret hos vaccinerede efter eksponering for vildtype-varicella, hvilket kan forklare den tilsyneladende langtidsbeskyttelse efter vaccination i disse studier.

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Klinisk effekt

Den beskyttende effekt af VARIVAX administreret subkutant blev fastslået ved: (1) et placebokontrolleret, dobbeltblindet klinisk forsøg, (2) sammenligning af skoldkopperater hos vaccinerede versus historiske kontrolpersoner, og (3) vurdering af beskyttelse mod sygdom efter eksponering i husholdningen.

Kliniske data hos børn

Enkeltdosisregime hos børn

Selvom der ikke blev udført et placebokontrolleret forsøg med køleskabsstabilt VARIVAX, blev der udført et placebokontrolleret forsøg med en tidligere formulering indeholdende 17.000 PFU pr. dosis {1,14}. I dette forsøg beskyttede en enkelt dosis VARIVAX 96 til 100 % af børnene mod skoldkopper over en toårig periode. Studiet inkluderede raske personer i alderen 1 til 14 år (n=491 vaccine, n=465 placebo). I det første år fik 8,5 % af placebomodtagerne skoldkopper, mens ingen vaccinemodtagere gjorde, hvilket svarer til en beregnet beskyttelsesrate på 100 % i løbet af den første skoldkoppesæson. I det andet år, hvor kun en delmængde af personerne indvilligede i at forblive i det blindede studie (n=163 vaccine, n=161 placebo), blev der beregnet en beskyttende effekt på 96 % for vaccinegruppen sammenlignet med placebo.

I tidlige kliniske forsøg modtog i alt 4240 børn i alderen 1 til 12 år 1000 til 1625 PFU svækket virus pr. dosis VARIVAX og er blevet fulgt i op til ni år efter enkeltdosisvaccination. I denne gruppe var der betydelig variation i skoldkopperater mellem studier og studiesteder, og mange af de rapporterede data blev indsamlet ved passiv opfølgning. Det blev observeret, at 0,3 til 3,8 % af de vaccinerede rapporterede skoldkopper (kaldet gennembrudstilfælde) pr. år. Dette repræsenterer et fald på cirka 83 % (95 % konfidensinterval [CI], 82 %, 84 %) i forhold til de aldersjusterede forventede incidensrater hos modtagelige personer i samme periode {12}. Hos dem, der udviklede gennembrudsskodkopper

efter vaccination oplevede størstedelen mild sygdom (medianen af det maksimale antal læsioner <50).
I ét studie havde i alt 47 % (27/58) af gennembrudstilfældene <50 læsioner sammenlignet med 8 % (7/92) hos uvaccinerede personer, og 7 % (4/58) af gennembrudstilfældene havde >300 læsioner sammenlignet med 50 % (46/92) hos uvaccinerede personer {15}.

Blandt en delmængde af vaccinerede, der blev aktivt fulgt i disse tidlige forsøg i op til ni år efter vaccination, havde 179 personer været udsat for skoldkopper i deres husstand. Der var ingen rapporter om gennembruds-skodkopper hos 84 % (150/179) af de eksponerede børn, mens 16 % (29/179) rapporterede en mild form for skoldkopper (38 % [11/29] af tilfældene med et maksimalt samlet antal på <50 læsioner; ingen personer med >300 læsioner). Dette repræsenterer en reduktion på 81 % i det forventede antal skoldkoppertilfælde ved at anvende de historiske data.

Machine Translated by Google

angrebsrate på 87 % efter husstandseksponering for skoldkopper hos uvaccinerede personer i beregningen af effekt.

I senere kliniske forsøg modtog i alt 1114 børn i alderen 1 til 12 år 2900 til 9000 PFU svækket virus pr. dosis VARIVAX og er blevet aktivt fulgt i op til 10 år efter enkeltdosisvaccination. Det blev observeret, at 0,2 % til 2,3 % af de vaccinerede pr. år rapporterede gennembruds-varicella i op til 10 år efter enkeltdosisvaccination. Dette repræsenterer en estimeret effekt på 94 % (95 % CI, 93 %, 96 %) sammenlignet med de aldersjusterede forventede incidensrater hos modtagelige personer i samme periode {1,12,16}. Hos dem, der udviklede gennembruds-varicella efter vaccination, oplevede størstedelen mild sygdom, med medianen af det maksimale samlede antal læsioner <50. Sværhedsgraden af rapporteret gennembruds-varicella, målt ved antal læsioner og maksimal temperatur, syntes ikke at stige med tiden siden vaccination.

Blandt en delmængde af vaccinerede, der aktivt blev fulgt i disse senere forsøg i op til 10 år efter vaccination, blev 95 personer eksponeret for en uvaccineret person med vildtype-varicella i en husstand. Der var ingen rapporter om gennembruds-varicella hos 92 % (87/95) af de eksponerede børn, mens 8 % (8/95) rapporterede en mild form for varicella (maksimalt antal læsioner <50; observeret interval, 10 til 34). Dette repræsenterer en estimeret effekt på 90 % (95 % CI, 82 %, 96 %) baseret på den historiske anfaldsrate på 87 % efter husstandseksponering for varicella hos uvaccinerede personer i beregningen af effekt.

To-dosisregime hos børn

I et klinisk forsøg blev i alt 2216 børn i alderen 12 måneder til 12 år med en negativ historie med skoldkopper randomiseret til at modtage enten 1 dosis VARIVAX (n=1114) eller 2 doser VARIVAX (n=1102) givet med 3 måneders mellemrum. Forsøgspersonerne blev aktivt fulgt for skoldkopper, enhver skoldkoppelignende sygdom eller herpes zoster og enhver eksponering for skoldkopper eller herpes zoster årligt i 10 år efter vaccination. Persistens af VZV-antistof blev målt årligt i 9 år. De fleste tilfælde af skoldkopper rapporteret hos modtagere af 1 dosis eller 2 doser vaccine var milde {13}. Den estimerede vaccineeffekt for den 10-årige observationsperiode var 94 % for 1 dosis og 98 % for 2 doser (p < 0,001). Dette svarer til en 3,4 gange lavere risiko for at udvikle skoldkopper >42 dage efter vaccination i løbet af den 10-årige observationsperiode hos børn, der fik 2 doser, end hos dem, der fik 1 dosis (henholdsvis 2,2 % vs. 7,5 %).

Kliniske data hos unge og voksne

To-dosisregime hos unge og voksne

I tidlige kliniske forsøg modtog i alt 796 unge og voksne 905 til 1230 PFU svækket virus pr. dosis VARIVAX og er blevet fulgt i op til seks år efter 2-dosisvaccination. I alt 50 kliniske varicellatilfælde blev rapporteret >42 dage efter 2-dosisvaccination. Baseret på passiv opfølgning varierede den årlige varicella-gennembrudsrate fra <0,1 til 1,9%. Medianen af det maksimale samlede antal læsioner varierede fra 15 til 42 pr. år.

Selvom der ikke blev udført noget placebokontrolleret forsøg med unge og voksne, blev den beskyttende effekt af VARIVAX bestemt ved evaluering af beskyttelsen, når vaccinerede modtog 2 doser VARIVAX med 4 eller 8 ugers mellemrum og efterfølgende blev eksponeret for skoldkopper i en husstand. Blandt den delmængde af vaccinerede, der blev aktivt fulgt i disse tidlige forsøg i op til seks år, havde 76 personer haft eksponering for skoldkopper i husstanden. Der var ingen rapporter om gennembrudsskodkopper hos 83 % (63/76) af de eksponerede vaccinerede, mens 17 % (13/76) rapporterede en mild form for skoldkopper. Blandt 13 vaccinerede personer, der udviklede gennembrudsskodkopper efter en eksponering i husstanden, rapporterede 62 % (8/13) af tilfældene et maksimalt samlet antal læsioner <50, mens ingen personer rapporterede >75 læsioner. Angrebsraten hos uvaccinerede voksne, der er eksponeret for en enkelt kontakt i en husstand, er ikke tidligere blevet undersøgt. Ved at anvende den tidligere rapporterede historiske angrebsrate på 87 % for vildtype-varicella efter husstandseksponering for varicella blandt uvaccinerede børn i beregningen af effekten, repræsenterer dette en reduktion på cirka 80 % i det forventede antal tilfælde i husstanden.

I senere kliniske forsøg modtog i alt 220 unge og voksne 3315 til 9000 PFU svækket virus pr. dosis VARIVAX, og de er blevet aktivt fulgt i op til seks år efter 2-dosisvaccination.
I alt 3 kliniske tilfælde af varicella blev rapporteret >42 dage efter 2-dosis vaccination. To tilfælde rapporterede <50 læsioner, og ingen rapporterede >75. Den årlige gennembrudsrate for varicella varierede fra 0 til 1,2 %.
Blandt den delmængde af vaccinerede, der aktivt blev fulgt i disse senere forsøg i op til fem år, blev 16 personer eksponeret for en uvaccineret person med vildtype-varicella i en husholdning. Der var ingen rapporter om gennembruds-varicella blandt de eksponerede vaccinerede.

Machine Translated by Google

Der er utilstrækkelige data til at vurdere den beskyttende effekt af VARIVAX mod de alvorlige komplikationer af skoldkopper hos voksne *(f.eks.* encefalitis, hepatitis, pneumonitis) og under graviditet (medfødt skoldkoppersyndrom).

14.2 Immunogenicitet

I kliniske forsøg er varicella-antistoffer blevet evalueret efter vaccination med formuleringer af VARIVAX indeholdende svækket virus i mængden af 1000 til 50.000 PFU pr. dosis hos raske individer i alderen 12 måneder til 55 år {1,8}.

Enkeltdosisregime hos børn

I effektstudier før godkendelse blev serokonversion observeret hos 97 % af de vaccinerede cirka 4 til 6 uger efter vaccination hos 6889 modtagelige børn i alderen 12 måneder til 12 år. Titre ÿ5 gpELISA-enheder/ml blev induceret hos cirka 76 % af de børn, der blev vaccineret med en enkelt dosis vaccine på 1000 til 17.000 PFU pr. dosis. Forekomsten af gennembrudssygdom var signifikant lavere blandt børn med VZV-antistoftitre ÿ5 gpELISA-enheder/ml sammenlignet med børn med titre <5 gpELISA-enheder/ml.

Immunogeniciteten af køleskabsstabil VARIVAX (6550 PFU pr. dosis, n=320 og 28.400 PFU pr. dosis, n=315) administreret subkutant blev sammenlignet med den godkendte frosne formulering af VARIVAX (9189 PFU pr. dosis, n=323) administreret subkutant i et dobbeltblindet, randomiseret, multicenterstudie med amerikanske børn i alderen 12 til 23 måneder, som alle fik MFR II samtidigt.
Per-protokol-analysen omfattede alle forsøgspersoner med prævaccinations-varicella-antistoftitre <1,25 gpELISA-enheder (n=267 til 276 pr. gruppe); antistofresponserne var sammenlignelige på tværs af de 3 behandlingsgrupper, med varicella-antistoftitre ÿ5 gpELISA-enheder 6 uger efter vaccination hos henholdsvis 93,3 %, 93,8 % og 95,1 % af forsøgspersonerne.

I et åbent klinisk forsøg (NCT00432523) modtog 752 børn i alderen 12 til 18 måneder VARIVAX enten intramuskulært (n=374) eller subkutant (n=378) samtidig med MMR II. Antistofresponser mod skoldkoppevirus blev målt ved hjælp af gpELISA ved hjælp af sera opnået 6 uger efter vaccination.
Seroresponsraten blev defineret som procentdelen af initialt seronegative børn, der opnåede antistoftitre over seroresponstærsklen for analysen 6 uger efter vaccination. Seroresponstærsklen blev defineret som 5 gpELISA-enheder for anti-varicellavirus-antistoffer. 95 procent af de inkluderede børn var seronegative over for varicellavirus ved baseline. I den præspecificerede primære analyse var seroresponsraterne over for varicellavirus ikke-inferiøre i den intramuskulære gruppe sammenlignet med den subkutane gruppe (den nedre grænse for 95%-konfidensintervallet for forskellen i seroresponsrater [intramuskulær gruppe minus subkutan gruppe] var ÿ-10%). Andelen af børn, der opnåede antistoftitre over seroresponstærsklerne for varicellavirus, var 88,4 % (95 % CI: 84,5, 91,6) af børnene i den intramuskulære gruppe og 85,5 % (95 % CI: 81,3, 89,0) af børnene i den subkutane gruppe.

To-dosisregime hos børn

I et multicenterstudie modtog 2216 raske børn i alderen 12 måneder til 12 år enten 1 dosis eller 2 doser VARIVAX administreret subkutant med 3 måneders mellemrum. Immunogenicitetsresultaterne er vist i tabel 4.

Tabel 4: Oversigt over VZV-antistofresponser 6 uger efter dosis 1 og 6 uger efter dosis 2 i initialbehandling Seronegative børn i alderen 12 måneder til 12 år (vaccinationer med 3 måneders mellemrum)

	VARIVAX 1-dosisregime (N=1114)	VARIVAX 2-dosisregime (3 måneder fra hinanden) (N=1102)	
	6 uger efter vaccination (n=892)	6 uger efter dosis (n=851)	6 uger efter dosis 1 2 (n=769)
Serokonverteringsrate	98,9%	99,5%	99,9%
Procent med VZV-antistoftiter ÿ5 gpELISA-enheder/ml	84,9%	87,3%	99,5%
Geometriske gennemsnitstitre i gpELISA-enheder/ml (95 % CI)	12,0 (11,2, 12,8)	12,8 (11,9, 13,7)	141,5 (132,3, 151,3)

N = Antal vaccinerede forsøgspersoner.
n = Antal forsøgspersoner inkluderet i immunogenicitetsanalysen.

Resultaterne fra dette studie og andre studier, hvor en anden dosis VARIVAX blev administreret 3 til 6 år efter den første dosis, viser en signifikant boosting af VZV-antistofferne med en anden dosis.
VZV-antistofniveauer efter 2 doser givet med 3 til 6 års mellemrum er sammenlignelige med dem, der opnås, når de 2 doser gives med 3 måneders mellemrum.

Machine Translated by Google

To-dosisregime hos unge og voksne

I et multicenterstudie med modtagelige unge og voksne på 13 år og derover inducerede 2 doser VARIVAX administreret subkutant med 4 til 8 ugers mellemrum en serokonverteringsrate på cirka 75 % hos 539 individer 4 uger efter den første dosis og 99 % hos 479 individer 4 uger efter den anden dosis. Det gennemsnitlige antistofrespons hos vaccinerede, der modtog den anden dosis 8 uger efter den første dosis, var højere end hos vaccinerede, der modtog den anden dosis 4 uger efter den første dosis. I et andet multicenterstudie med unge og voksne inducerede 2 doser VARIVAX administreret subkutant med 8 ugers mellemrum en serokonverteringsrate på 94 % hos 142 individer 6 uger efter den første dosis og 99 % hos 122 individer 6 uger efter den anden dosis.

14.3 Vedvarende immunrespons

Enkeltdosisregime hos børn

I kliniske studier med raske børn, der fik 1 dosis VARIVAX subkutant, var der påviselige VZV-antistoffer til stede hos 99,0 % (3886/3926) efter 1 år, 99,3 % (1555/1566) efter 2 år, 98,6 % (1106/1122) efter 3 år, 99,4 % (1168/1175) efter 4 år, 99,2 % (737/743) efter 5 år, 100 % (142/142) efter 6 år, 97,4 % (38/39) efter 7 år, 100 % (34/34) efter 8 år og 100 % (16/16) 10 år efter vaccination.

To-dosisregime hos børn

Hos modtagere af 1 dosis VARIVAX administreret subkutant over 9 års opfølgning steg de geometriske middeltitre (GMT'er) og procentdelen af forsøgspersoner med VZV-antistoftitre ÿ5 gpELISA-enheder/ml generelt. GMT'erne og procentdelen af forsøgspersoner med VZV-antistoftitre ÿ5 gpELISA-enheder/ml hos modtagerne af 2 doser var højere end hos modtagerne af 1 dosis i det første år af opfølgningen og generelt sammenlignelige derefter. Den kumulative rate af VZV-antistofpersistens med begge regimer forblev meget høj ved år 9 (99,0 % for 1-dosisgruppen og 98,8 % for 2-dosisgruppen).

To-dosisregime hos unge og voksne

I kliniske studier med raske unge og voksne, der modtog 2 doser VARIVAX subkutant, var der påviselige VZV-antistoffer til stede hos 97,9% (568/580) efter 1 år, 97,1% (34/35) efter 2 år, 100% (144/144) efter 3 år, 97,0% (98/101) efter 4 år, 97,4% (76/78) efter 5 år og 100% (34/34) 6 år efter vaccination.

En stigning i antistofniveauer er blevet observeret hos vaccinerede efter eksponering for vildtype-varicella, hvilket kunne forklare den tilsyneladende langsigtede persistens af antistofniveauer i disse studier.

14.4 Studier med andre vacciner

Samtidig administration med MMR II

I kombinerede kliniske studier med 1080 børn i alderen 12 til 36 måneder fik 653 børn VARIVAX og MMR II administreret subkutant og samtidigt på separate injektionssteder, og 427 fik vaccinerne med seks ugers mellemrum. Serokonverteringsrater og antistofniveauer mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper var sammenlignelige mellem de to grupper cirka seks uger efter vaccination.

Samtidig administration med difteri- og tetanustoksoider og acellulær pertussisvaccine adsorberet (DTaP) og oral poliovirusvaccine (OPV)

I et klinisk studie med 318 børn i alderen 12 måneder til 42 måneder modtog 160 børn en forsøgsvaccine indeholdende skoldkopper (en formulering, der kombinerer mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper i én sprøjte) administreret subkutant og samtidig med boosterdoser af DTaP og OPV (ikke længere godkendt i USA). Sammenligningsgruppen på 144 børn modtog MMR II samtidig med boosterdoser af DTaP og OPV efterfulgt af VARIVAX administreret subkutant seks uger senere. Seks uger efter vaccination var serokonverteringsraterne for mæslinger, fåresyge, røde hunde og VZV samt procentdelen af vaccinerede, hvis titere blev boostet for difteri, stivkrampe, kighoste og polio, sammenlignelige mellem de to grupper. Anti-VZV-niveauerne blev reduceret, når forsøgsvaccinen indeholdende skoldkopper blev administreret samtidig med DTaP {17}. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i bivirkninger mellem de to grupper.

Samtidig administration med PedvaxHIB

I et klinisk studie med 307 børn i alderen 12 til 18 måneder modtog 150 en forsøgsvaccine indeholdende skoldkopper (en formulering, der kombinerer mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper i én sprøjte) administreret subkutant og samtidig med en boosterdosis af PedvaxHIB.
[Haemophilus b-konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat)], mens 130 fik MMR II
samtidig med en boosterdosis af PedvaxHIB efterfulgt af VARIVAX administreret subkutant 6 uger senere. Seks uger efter vaccination var serokonversionsraterne for mæslinger, fåresyge, røde hunde og VZV samt GMT'er for PedvaxHIB sammenlignelige mellem de to grupper. Anti-VZV-niveauerne blev reduceret, når

Machine Translated by Google

Den forsøgsvaccine, der indeholdt skoldkopper, blev administreret samtidig med PedvaxHIB {18}. Nej Der blev observeret klinisk signifikante forskelle i bivirkninger mellem de to grupper.

Samtidig administration med MMR II og COMVAX

I et klinisk studie med 822 børn i alderen 12 til 15 måneder modtog 410 COMVAX [Haemophilus b-konjugat (meningokokproteinkonjugat) og hepatitis B (rekombinant) vaccine] (ikke længere godkendt i USA), MMR II og VARIVAX samtidigt på separate injektionssteder, og 412 modtog COMVAX efterfulgt af MMR II og VARIVAX givet samtidigt på separate injektionssteder 6 uger senere. I dette studie blev VARIVAX administreret subkutant. 6 uger efter vaccination var immunresponset hos de forsøgspersoner, der modtog de samtidige doser af COMVAX, MMR II og VARIVAX, ens med dem hos de forsøgspersoner, der modtog COMVAX efterfulgt 6 uger senere af MMR II og VARIVAX, med hensyn til alle administrerede antigener. Der var ingen klinisk vigtige forskelle i reaktionsrater, når de tre vacciner blev administreret samtidigt versus seks ugers mellemrum.

15 REFERENCER

1. Weibel, RE; et al.: Levende, svækket skoldkoppevirusvaccine. Effektforsøg hos raske børn. N Engl J Med. 310(22): 1409-1415, 1984.
2. Arbeter, AM; et al.: Forsøg med skoldkoppevaccine hos raske børn. En opsummering af sammenlignende og Opfølgende studier. Am J Dis Child. 138: 434-438, 1984.
3. Weibel, RE; et al.: Levende Oka/Merck Varicella-vaccine hos raske børn. Yderligere kliniske og Laboratorievurdering. JAMA. 254(17): 2435-2439, 1985.
4. Chartrand, DM; et al.: Nye produktionspartier af skoldkoppevacciner hos raske børn og unge. Resuméer fra den tværvidenskabelige konference i 1988 om antimikrobielle midler og kemoterapi: 237 (resumé #731).
5. Johnson, CE; et al.: Levende, svækket skoldkoppevaccine hos raske børn i alderen 12 til 24 måneder. Pædiatri. 81(4): 512-518, 1988.
6. Gershon, AA; et al.: Immunisering af raske voksne med levende, svækket skoldkoppevaccine. J Infect Dis. 158(1): 132-137, 1988.
7. Gershon, AA; et al.: Levende, svækket skoldkoppevaccine: Beskyttelse hos raske voksne sammenlignet med Leukæmiske børn. J Infect Dis. 161: 661-666, 1990.
8. White, CJ; et al.: Varicellavaccine (VARIVAX) hos raske børn og unge: Resultater fra Kliniske forsøg, 1987 til 1989. Pædiatri. 87(5): 604-610, 1991.
9. Peter, G.; et al. (red.): Rapport fra Udvalget for Infektionssygdomme, 24. udgave, Amerikansk Akademiet for Pædiatri, 344-357, 1997.
10. Galea, S.; et al.: Sikkerhedsprofilen for skoldkoppevaccine: En 10-årig gennemgang. J Infect Dis. 197(S2): 165-169, 2008.
11. Hammerschlag, MR; et al.: Herpes Zoster hos en voksen modtager af levende, svækket skoldkoppevaccine. J Infect Dis. 160(3): 535-537, 1989.
12. Guess, HA; et al.: Populationsbaserede studier af varicellakomplikationer. Pediatrics. 78(suppl): 723-727, 1986.
13. Kuter, BJ; et al.: Ti års opfølgning af raske børn, der fik en eller to injektioner af Vaccine mod skoldkopper. Pediatr Infect Dis J. 23: 132-37, 2004.
14. Kuter, BJ; et al.: Oka/Merck skoldkoppevaccine hos raske børn: Endelig rapport fra et 2-årigt effektstudie og 7-årige opfølgningsstudier. Vaccine. 9: 643-647, 1991.
15. Bernstein, HH; et al.: Klinisk undersøgelse af naturlig skoldkopper sammenlignet med gennembrudsskodkopper efter immunisering med levende, svækket Oka/Merck skoldkoppevaccine. Pediatrics. 92(6): 833-837, 1993.
16. Wharton, M.: Epidemiologien af varicella-zoster-virusinfektioner. Infect Dis Clin North Am. 10(3):571-581, 1996.

Machine Translated by Google

17. White, CJ et al.: Kombinationsvaccine mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper: Sikkerhed og immunogenicitet alene og i kombination med andre vacciner givet til børn. Clin Infect Dis. 24(5): 925-931, 1997.

18. Reuman, PD; et al.: Sikkerhed og immunogenicitet ved samtidig administration af mæslinger-fåresyge-røde hunde-skoldkopper-vaccine og PedvaxHIB®-vacciner hos raske børn i alderen tolv til atten måneder. Pediatr Infect Dis J. 16(7): 662-667, 1997.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

Køleskabsstabil VARIVAX leveres som følger: (1) et enkeltdosis
hætteglas med frysetørret vaccine (pakke A), NDC 0006-4979-00
(2) en æske med 10 fyldte sprøjter med sterilt fortyndingsmiddel, NDC 0006-4175-88 (pakke B) ELLER en æske med 10 hætteglas af sterilt fortyndingsmiddel, NDC 0006-4309-00 (pakke B)
Køleskabsstabil VARIVAX leveres som følger:
(1) en æske med 10 enkeltdosis hætteglas med frysetørret vaccine (pakke A), NDC 0006-4055-00
(2) en æske med 10 fyldte sprøjter med sterilt fortyndingsmiddel, NDC 0006-4175-88 (pakke B) ELLER en æske med 10 hætteglas af sterilt fortyndingsmiddel, NDC 0006-4309-00 (pakke B)

Opbevaring
Vaccinehætteglas

Under forsendelse skal vaccinen opbevares ved en temperatur på 2° til 8°C eller koldere (36° til 46°F eller koldere), men temperaturen må ikke overstige -50°C (-58°F). Brug af tøris kan udsætte VARIVAX for temperaturer koldere end -50°C (-58°F).

Før rekonstitution har køleskabsstabil VARIVAX en holdbarhed på 24 måneder ved opbevaring i køleskab ved 2°C. til 8°C eller koldere (36° til 46°F eller koldere). Vaccinen kan også opbevares i en fryser; hvis den efterfølgende overføres til et køleskab, **MÅ VACCINEN IKKE GENFRYSES.**
Beskyt mod lys før rekonstitution.

Steril
fortyndingsvæske Den sterile fortyndingsvæske skal opbevares ved stuetemperatur (20° til 25°C, 68° til 77°F) eller i køleskabet.

KASSES, HVIS DEN REKONSTITUEREDE VACCINE IKKE BRUGES INDEN FOR 30 MINUTTER.

For yderligere produktinformation, ring 1-800-9-VARIVAX (1-800-982-7482).

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Råd patienten til at læse den FDA-godkendte patientetikettering (patientinformation).

Diskuter følgende med patienten: • Spørg patienten, forælderen eller værgen om reaktioner på tidligere vacciner. • Giv en kopi af patientinformationen (PPI), der findes i slutningen af denne indlægsseddel, og diskuter eventuelle spørgsmål eller bekymringer.

- Informer patienten, forælderen eller værgen om, at vaccination med VARIVAX muligvis ikke beskytter alle raske, modtagelige børn, unge og voksne.
- Informer kvindelige patienter om at undgå graviditet i tre måneder efter vaccination.
- Informer patienten, forælder eller værge om fordelene og risiciene ved VARIVAX.
- Instruer patienten, forælderen eller værgen i at rapportere eventuelle bivirkninger eller bekymringsfulde symptomer til deres sundhedspersonale.

Det amerikanske sundhedsministerium har etableret et system til rapportering af bivirkningsrapporter vedrørende vacciner (VAERS) til at acceptere alle rapporter om formodede bivirkninger efter administration af enhver vaccine.
For information eller en kopi af vaccineindberetningsformularen, ring til VAERS' gratisnummer på 1-800-822-7967, eller indberetning online på www.vaers.hhs.gov .

Distribueret af: Merck Sharp & Dohme LLC
Rahway, NJ 07065, USA

Machine Translated by Google

For patentinformation: www.msd.com/research/patent

Ophavsret © 1995-2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, og dets tilknyttede selskaber.
Alle rettigheder forbeholdes.

uspi-v210-i-ref-2308r921